UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965 N° 2

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michèle LAURANS, née VERNER

née le 8 Septembre 1936
à Vichy (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 1965

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE DU POUVOIR BACTÉRICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES AU SEIN DU GROUPE ERYTHROMYCINE - SPIRAMYCINE - CARBOMYCINE - OLÉANDOMYCINE SUR LES STAPHYLOCOQUES PATHOGÈNES

Président : M. VAURS, *Professeur*
Membres du Jury : MM. MEYNIEL, *Professeur*
BASTIDE, *Professeur*
CLUZEL, *Maître de Conférences agrégé*

IMPRIMERIE REIX
54, boulevard Berthelot
CLERMONT-FERRAND

1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548623_0066

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michèle LAURANS, née VERNER

née le 8 Septembre 1936
à Vichy (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 1965

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE DU POUVOIR BACTÉRICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES AU SEIN DU GROUPE ERYTHROMYCINE - SPIRAMYCINE - CARBOMYCINE - OLÉANDOMYCINE SUR LES STAPHYLOCOQUES PATHOGÈNES

Président : M. VAURS, *Professeur*
Membres du Jury : MM. MEYNIEL, *Professeur*
BASTIDE, *Professeur*
CLUZEL, *Maître de Conférences agrégé*



UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN :
G. MEYNIEL

ASSESSEUR :
M. COULET

DIRECTEUR HONORAIRE :
M. MERLE

PROFESSEURS HONORAIRES :
Mme BLANQUET, M. BUREAU,
MM. FOURNIER, GAUTHIER, POMMÉ

I. — PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	BARRIER	Clinique chirurgicale A
	BAUDON	Clinique obstétricale
	BERGERON	Pathologie médicale
	BERNARD-GRIFFITHS	Clinique médicale A
	COULET	Botanique et Microbiologie
	CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
	DASTUGUE	Chimie biologique et pharmacodynamie
	DAUPHIN	Chimie pharmaceutique et toxicologie
	FEBVRE	Pharmacie galénique
	GRAS	Thérapeutique
	JACQUEMET	Technique chirurgicale
	LATAIX	Pathologie chirurgicale
	MEYNIEL	Biophysique médicale
	MOLINA	Clinique pneumo-phtisiologique
	PETIT	Médecine légale et médecine sociale
	POROT	Neurologie et psychiâtrie
	POURRAT	Matière médicale
	ROUHER	Clinique ophtalmologique
	TERRASSE	Clinique médicale B
	THIEBLOT	Physiologie
	TRONCHE	Pharmacie chimique
	TURCHINI	Histologie et embryologie
	VAURS	Bactériologie et hygiène
	WILLEMIN-CLOG	Clinique médicale infantile
	VIALLET	Professeur à titre personnel

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BASTIDE	Sciences naturelles
	DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie
	GERMAIN	Clinique chirurgicale B

III. — MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM.	ALFIERI	Physique médicale
	BERGER	Chimie analytique
	BOSSY	Anatomie
Mlle	CHATONIER	Chimie minérale et minéralogie
MM.	CLUZEL	Bactériologie
	DELAGE	Anatomie pathologique
Mmes	GAILLARD	Physique pharmaceutique
	MOINADE	Médecine générale et thérapeutique
	N...	Biochimie médicale
MM.	PIGNIDE	Médecine générale
	VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie pathologique

IV. — AGRÉGÉS

MM.	CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du Travail
	FOURRIER	Orthopédie
	HOUDARD	Chirurgie générale
	JALLUT	Médecine générale
	JANNY	Neuro-chirurgie
	MENUT	Pédiatrie et puériculture
	MERCIER	Chirurgie générale
Mlle	RAMPON	Médecine générale
MM.	RENARD	Pneumo-phtisiologie
	TOURNILHAC	Neurologie et psychiâtrie

Secrétaire Principal : M. BERTHON

Bibliothécaire Universitaire : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation, ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

A JACQUES

A PIERRE ET RENAUD

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VAURS

Professeur de Bactériologie et Hygiène
Chevalier de la Légion d'honneur
Commandeur des Palmes Académiques
Officier de la Santé Publique

Il nous a fait le très grand honneur de présider cette thèse.

Durant deux années, nous avons bénéficié de ses conseils et de sa bienveillance.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MEYNIEL

Professeur de Biophysique Médicale
Doyen de la Faculté
Chevalier des Palmes Académiques
Croix de Guerre 1939-1945

Monsieur le Professeur BASTIDE

Professeur de Zoologie
Pharmacien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé CLUZEL

Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie

Qui a bien voulu nous aider de ses précieux conseils dans l'élaboration de ce travail.

Hommage de profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

L'évolution des flores microbiennes en pathologie humaine sous l'influence d'une antibiothérapie massive et toujours renouvelée, place cliniciens et bactériologistes devant quelques groupes de microbes prépondérants. Il en est ainsi des staphylocoques dont l'importance clinique ne fait que croître et, qui, par voie de conséquence, posent au bactériologiste des problèmes nouveaux. Mieux connaître ces germes, les diagnostiquer de façon plus précise, étudier in vitro leur comportement vis-à-vis des antibiotiques, tels sont les principaux axes dans lesquels il faut progresser afin de mieux lutter contre ces agents pathogènes. L'orientation de l'antibiothérapie a pris ces dernières années une importance considérable dans les laboratoires de bactériologie clinique.

Ces recherches sont consacrées à l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques de la famille des Macrolides vis-à-vis des staphylocoques pathogènes.

Dans un premier chapitre consacré au staphylocoque pathogène face à l'antibiothérapie, nous avons résumé succinctement nos connaissances actuelles sur l'évolution des populations bactériennes, la résistance aux antibiotiques, l'importance des staphylococcies et leur progression, les principaux antibiotiques antistaphylococciques avant de poser le fond du problème qui nous occupe ici : l'orientation de l'antibiothérapie.

Le second chapitre est consacré à la description d'une des techniques utilisées pour l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques. Il s'agit de la disposition en croix, méthode originale dérivée du transfert sur cellophane.

Nous avons rassemblé dans le troisième chapitre nos résultats expérimentaux portant sur 72 associations différentes à partir desquelles il nous a été possible de dégager une association préférentielle très intéressante, semble-t-il, entre Erythromycine et Oléandomycine. Quoi qu'il en soit, le bactériologiste est devenu, dans l'orientation de l'antibiothérapie, un relai utile, sinon indispensable, entre le clinicien, le germe et l'antibiotique.

CHAPITRE PREMIER

STAPHYLOCOQUES PATHOGÈNES ET ANTIBIOTHÉRAPIE

I. — ÉVOLUTION DES POPULATIONS BACTÉRIENNES

L'avènement de l'antibiothérapie put faire croire au déclin, puis à la disparition des maladies infectieuses. Le pronostic et l'évolution de l'infection se trouvèrent, sous l'action agressive puissante des antibiotiques, à tel point raccourcis et modifiés que l'affection n'avait que de lointains rapports avec celle d'autrefois.

Devant ces résultats spectaculaires, on assista à une utilisation abusive des antibiotiques en pratique courante.

Y. CHABBERT ([4]) note qu'en 1956, aux Etats-Unis, on produisait 1.400 tonnes d'antibiotiques dont les 2/3 servaient en thérapeutique humaine. Dans les pays les plus développés, chaque individu absorbe chaque année quelques dizaines de grammes d'antibiotiques.

Un rapport de la Pharmacie de l'Assistance Publique de Paris note pour 1961 l'utilisation de :

— 3.347.214 millions d'unités de Pénicilline, soit 2 tonnes environ ;

— 1.162 kg de Streptomycine ;

— 462 kg de Chloramphénicol ;

— 203 kg de Tétracycline.

Soit à multiplier par 7 ou 8 pour la France, ce qui fait une utilisation de 15 ou 16 tonnes de Pénicilline.

Mais à cette agression considérable, les bactéries sont capables de résister, notion peu nouvelle, puisque dès 1887 KOSSIAKOFF étudiait leur résistance à l'acide osmique, et Ch. NICOLLE montrait combien les maladies infectieuses cherchent à se perpétuer et comment elles évoluent.

Examinons comment se produit cette sélection des bactéries.

Elle apparaît :

— soit par sélection d'un individu microbien au sein d'un clone,

— soit par sélection de souches résistantes au sein d'une espèce,

— soit par sélection d'espèces résistantes dans des flores complexes.

Ainsi, contrairement aux très grands espoirs du début, l'antibiothérapie n'aboutit pas à la mort des maladies infectieuses. Les antibiotiques se comportent comme agents de sélection : leur effet général étant de faire disparaître les bactéries sensibles et de sélectionner des espèces de plus en plus résistantes. Peu à peu, cette sélection modifie l'étiologie bactérienne des maladies et d'autres germes viennent supplanter les espèces classiquement rencontrées. Chez l'homme, cette sélection revêt des aspects différents selon les antibiotiques utilisés et suivant les flores.

Dans les affections urinaires traitées par les antibiotiques, les Escherichia Coli, staphylocoques ou entérocoques initiaux, sont remplacés en 48 heures par des proteus qui, eux-mêmes, seront remplacés par des pseudomonas et des alcaligenes.

Dans les affections pulmonaires : la flore pneumo-streptococcique fait vite place à d'autres espèces. Actuellement, le nombre de porteurs de staphylocoques résistants à plusieurs antibiotiques est si important que ce germe constitue la flore de remplacement, avec de très nombreux types de staphylocoques. A un stade plus avancé, on trouve des bactéries gram négatif : proteus, pseudomonas, alcaligenes, moraxelles.

Dans le cas de la flore intestinale, les modifications obtenues après un traitement antibiotique par voie digestive peuvent être telles que l'on se trouvera devant une diarrhée plus ou moins réversible, avec sélection d'espèces très résistantes. L'un des exemples les plus graves est la sélection de staphylocoques entérotoxiques, résistants aux tétracyclines ; les tétracyclines ne sont pas seules en cause d'ailleurs.

Il y a donc, peu à peu, une sélection de certaines espèces et une diminution des grands germes spécifiques, tels les bacilles typhiques, diphtériques, gonocoques, méningocoques, pneumocoques, streptocoques du groupe A.

Les espèces qui, il y a trente ans, retenaient principalement l'attention des microbiologistes, cèdent quelque peu la place à d'autres germes que l'on peut appeler germes d'avenir ([2]). Une statistique ré-

cente nous apprend que sur 5.059 scarlatines traitées par la pénicilline, 4,6 % ont fait des complications otitiques. Dans le pus, on isola des proteus, des pseudomonas et des staphylocoques, dans une proportion de 50 %. Et HAMBURGER J. pouvait affirmer (*Journées de Réanimation de l'Hôpital Necker*, octobre 1959) : « La cause la plus fréquente de la mort dans les états justiciables de la réanimation, nous paraît être, à l'heure actuelle, l'infection secondaire ».

II. — RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

C'est à Oxford, en 1941, que la première observation de résistance microbienne fut faite. On remarqua que la concentration de pénicilline nécessaire pour inhiber une souche qui avait été repiquée seize fois en bouillon additionné de pénicilline, avait augmenté de 1.000 fois. Depuis, de très nombreuses publications apportèrent une confirmation de ce fait et montrèrent la grande fréquence de ce phénomène, en particulier dans le cas du staphylocoque.

Si lors de l'apparition d'un nouvel antibiotique il y a moins de 5 % de souches résistantes, rapidement ce pourcentage s'élève. M. BARBER [1] signale ce phénomène en 1948 :

— Staphylocoques résistants à la pénicilline	1944 :	0 %
	1946 :	14 %
	1947 :	48 %
	1948 :	59 %

En 4 ans, plus de la moitié des souches sont devenues insensibles à la pénicilline.

Quelques chiffres rapportés par WELSCH [29] montreront la concordance qui existe entre tous les auteurs :

— En 1950, FINLAND trouve 90 % de staphylocoques inhibés par 5 mcg/ml d'Auréomycine ou moins.

— En 1951, SPINK d'une part, et FINLAND de l'autre, montrent que 35 % des staphylocoques sont résistants à l'Auréomycine.

— En 1952, KINBY voit le pourcentage des staphylocoques résistants à plus de 12,5 mcg/ml d'Auréomycine s'élever à 45 % ou 50 %.

Cependant, cette sélection de souches est différente selon qu'elle se produit dans une communauté fermée, telle un hôpital ou dans un population urbaine. Il est assez fréquent de constater en milieu hospitalier la sélection d'une souche prédominante, de staphylocoques par exemple, remarquable par sa polyrésistance [9].

D'une manière générale, on observait dans les hôpitaux en 1961 [2] :

— 50 à 95 % de souches résistantes à la Pénicilline (P),
— 30 à 60 % de souches résistantes à la Streptomycine (S),
— 30 à 60 % de souches résistantes à la Tétracycline (T),
— 10 à 20 % de souches résistantes au Chloramphénicol (C),
— 5 à 40 % de souches résistantes à l'Erythromycine (E).

Plus de 28 % des souches sont résistantes aux plus anciens antibiotiques (P., S., T., C.) et plus de 15 % à 5 antibiotiques.

Ces souches résistantes peuvent être :

— soit des souches dites « résistants naturels » ([15]), productrices de pénicillinase (enzyme inductible par la pénicilline) ; les staphylocoques libèrent dans le milieu de culture cet enzyme qui est capable d'inhiber la pénicilline en la transformant en acide pénicilloïque inactif ;

— soit des mutants apparus brusquement dans un clône jusque-là homogène : le mutant est un individu différent, susceptible de transmettre à sa descendance le caractère qui le distingue du type normal, ou type sauvage. Cette mutation génique est indépendante, spontanée. Le mutant a acquis la capacité de proliférer dans des concentrations d'antibiotique supérieures aux concentrations actives sur l'ensemble des bactéries de la souche initiale. L'antibiotique sélectionne cette bactérie et sa descendance ([7]) ;

— soit des souches résistantes sélectionnées par l'antibiotique au sein d'une population hétérogène théoriquement sensible mais dans laquelle il existe presque toujours un pourcentage variable de résistants.

Ainsi, les bactéries sont donc : soit naturellement résistantes à un antibiotique, ou peuvent le devenir par mutation. Dans tous les cas, le rôle du gène comme support du caractère de résistance a été mis en évidence. Si une mutation est un phénomène rare, discontinu, spontané, transmissible héréditairement, il est aussi spécifique et indépendant ; ces deux caractères ont, en pratique, une importance considérable. Ils signifient qu'une mutation vers la résistance à un antibiotique va modifier ce seul caractère, la bactérie restant normale dans tous les autres.

Cette indépendance se traduit par le fait que la probabilité pour une bactérie de subir simultanément deux mutations distinctes est le produit des probabilités individuelles de ces mutations.

Cette notion revêt une importance capitale pour la conduite de la thérapeutique par les antibiotiques et justifie l'emploi des associations.

Ainsi, la fréquence habituelle des mutants résistants étant de 1 pour 10^7 bactéries, la fréquence d'apparition d'un mutant résistant à deux antibiotiques ne sera-t-elle que 1 pour 10^{14} bactéries.

Un autre aspect de la résistance bactérienne nous est fourni par la

seconde caractéristique de la mutation vers cette résistance : la spécificité. En effet, on appelle résistance croisée le phénomène par lequel une bactérie résistante à un antibiotique l'est en même temps à d'autres. La spécificité de la résistance ne s'exercera que pour des antibiotiques appartenant à des familles différentes. Au sein d'une famille ou d'un groupe de familles apparentées, cette spécificité ne sera pas stricte et la résistance à un membre de la famille entraînera plus ou moins la résistance à un autre membre. Mais cette résistance croisée n'est pas identique avec toutes les espèces et toutes les souches d'une espèce.

Ainsi, dans la famille des macrolides, la résistance croisée n'est pas totale entre l'Erythromycine et les autres macrolides ([25-17]) tels l'Oléandomycine et la Spiramycine. Par contre, elle est absolue in vitro entre l'Erythromycine et la Carbomycine ([20]). Cette résistance croisée n'existe avec aucun autre antibiotique appartenant à d'autres familles, ce qui autorise à les utiliser en associations ([21]).

III. — IMPORTANCE DES STAPHYLOCOCCIES : LEUR PROGRESSION

Si les infections provoquées par les germes appartenant aux genres Pseudomonas, Proteus, Escherichia, Moraxella, augmentent chaque jour, le staphylocoque tient cependant la vedette de toutes les statistiques, ce qui n'est pas pour étonner quand on connaît l'ubiquité du staphylocoque, son atteinte de tous les parenchymes, multipliant les aspects cliniques de la maladie staphylococcique depuis les plus anodins, jusqu'aux plus redoutables staphylococcies malignes ([28-3]). De plus, sa capricieuse vitalité le rend assez rapidement résistant aux traitements.

Par leur fréquence et leur variété extrême, on ne peut comparer les staphylococccies à aucune autre affection. Elles varient avec de très nombreux facteurs.

Tout d'abord avec l'âge : chez le nourrisson, on constate une prédominance des staphylococcies cutanées, secondaires à une insuffisance de propreté ou à des troubles digestifs : tels les érythèmes fessiers et les eczémas infectés.

Chez l'enfant, il suffit de rappeler la fréquence de l'impétigo, de la perlèche.

Chez l'adolescent, on retrouve des infections cutanées et tout particulièrement de l'acné, des furoncles ; à partir de ces lésions cutanées peuvent naître des foyers métastatiques, causes d'ostéomyélites.

Chez l'adulte, les staphylococcies sont fréquentes et offrent de multiples visages ([24]) :

Infections à point de départ cutané, avec infection de l'appareil

pilo-sébacé : c'est un furoncle, un anthrax, une mycose de la barbe surinfectée. C'est chez ces adultes que l'on peut voir un furoncle, un anthrax prendre une évolution maligne, engendrer une septicémie ; ainsi se constituait la staphylococcie maligne de la face ([28]) dont l'évolution si particulière et sévère a été radicalement transformée par les antibiotiques.

A partir de ces foyers cutanés, des métastases peuvent se créer : localisations rénales, abcès du rein ([23]), phlegmons périnéphrétiques, ostéomyélites.

Le staphylocoque a peu tendance à gagner le système nerveux, s'il participe à l'infection c'est par l'intermédiaire d'un foyer osseux vertébral ou crânien ; les méningites sont rares et les abcès crâniens encore plus. Par contre, les infections pleuro-pulmonaires à staphylocoques sont de plus en plus fréquentes.

En oto-rhino-laryngologie, dans un nombre appréciable d'otites, de mastoïdites, d'angines, on retrouve des staphylocoques pathogènes.

A côté de ces staphylococcies aiguës se trouvent toutes les staphylococcies chroniques, souvent rebelles à l'antibiothérapie et pour lesquelles se posent encore les problèmes de vaccination antitoxique et antimicrobienne.

Lors de ces staphylococcies aiguës la menace d'une évolution vers la chronicité est toujours présente, le staphylocoque évoluant le plus souvent sur des terrains favorables, tout particulièrement en milieu hospitalier.

Dans les hôpitaux se pose, en outre, le problème important de la contagion. En effet, chez le personnel hospitalier, on trouve 40 à 60 % de porteurs sains ; de plus, l'air, la poussière, la literie recèlent en grand nombre ces staphylocoques pathogènes qui seront à l'origine des infections précitées.

IV. — ANTIBIOTIQUES ANTISTAPHYLOCOCCIQUES

Si, en 1943, ce fut un jeu de guérir par la pénicilline les plus graves des staphylococcémies, les thérapeutes virent peu à peu les staphylocoques devenir de plus en plus pénicillino-résistants. D'autres antibiotiques devinrent nécessaires pour relayer la pénicilline, car, il faut le reconnaître, avec l'apparition des souches résistantes la maladie staphylococcique a connu un développement qu'elle n'avait jamais eu autrefois.

Actuellement, les chercheurs s'efforcent de mettre au point de nouveaux antibiotiques antistaphylococciques qui viennent remplacer ceux dont l'efficacité a été plus ou moins neutralisée par la résistance microbienne.

Nous n'effectuerons pas une revue complète de ces médications. Elle serait difficilement exhaustive et dépasserait le cadre de ce travail expérimental.

Nous nous bornerons à rappeler les principales familles d'antibiotiques antistaphylococciques ([5]) au sein desquelles se sont inscrites de récentes découvertes ([6]).

Tout d'abord le groupe des Pénicillines dans lequel l'apparition des pénicillines semi-synthétiques constitue un immense progrès : les unes étant actives par voie orale (Pheneticilline), les autres résistantes à la pénicillinase staphylococcique (Méthicilline, Oxacilline), ou possédant un spectre élargi (Ampicilline).

La famille des antibiotiques hétérosidiques, c'est-à-dire de la Streptomycine s'est enrichie de la Kanamycine, Ristocétine et Vancomycine. L'utilisation de ces derniers produits reste limitée par leur toxicité (essentiellement rénale et auditive, mais également vasculaire et hématologique).

Une vaste famille antistaphylococcique est celle de la Streptogramine ([8]), où l'on trouve la Staphylomycine-Virgimycine, la Pristinamycine, la Mikamycine. Ces produits nouvellement utilisés ont une activité certaine actuellement. Administrés par voie orale, ils ne provoquent habituellement pas de troubles majeurs d'intolérance. Assez proche de cette famille, est le groupe des Macrolides : Erythromycine (E), Carbomycine (Cm), Leucomycine-Kitasamycine (Lk), Spiramycine (Sp) et Oléandomycine (Ol). Il s'agit là des principaux antibiotiques de ce groupe comprenant une vingtaine de produits. Ce sont des substances à spectre antibactérien essentiellement limité aux cocci gram positif. Leur concentration minima inhibitrice est de l'ordre de 0,1 à 0,4 mcg/ml. Leur tolérance est bonne, l'étroitesse du spectre n'entraînant habituellement pas de modification de la flore intestinale ([22]).

V. — ORIENTATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Comme on vient de le voir, lors de la découverte d'un antibiotique, le pourcentage de germes sensibles à cet antibiotique est important, mais, rapidement, la résistance s'installe. D'autre part, de nombreux antibiotiques actifs présentent une toxicité pour l'individu : aussi ne faudra-t-il pas laisser au hasard le choix de l'antibiothérapie.

L'antibiogramme permettra de voir si une bactérie est sensible ou résistante ([7]).

Car, s'il existe quelques paradoxes, dans la grande majorité des cas, il n'y a pas de discordance flagrante entre l'activité in vitro et l'efficacité thérapeutique en clinique. R. MARTIN ([26]), FINLAND ([18]), GARROD ([19]), ERICSSON ([16]), et d'autres auteurs ont montré que la plupart des souches résistantes aux tests de sensibilité ne sont

non seulement pas atteintes par les traitements, mais le plus souvent sélectionnées par eux.

D'un point de vue général, il faut discerner deux types d'antibiotiques. Ainsi, pour CHRISTOL ([10]), « la distinction essentielle à établir entre ces médicaments porte sur leur mode d'action vis-à-vis des germes.

» Les uns sont dits bactériostatiques ; ils paralysent les microbes et stoppent leur croissance sans les détruire complètement. Libérés de leur contact, les germes sont capables de reprendre leur développement et de pululler comme antérieurement. On peut alors se demander comment ces produits sont actifs et quel rôle ils jouent dans la guérison. Leur responsabilité dans cette guérison n'est que partielle, mais de combien d'importance : autant il est facile de triompher d'un adversaire tombé à terre et momentanément incapable de se relever, autant l'organisme viendra-t-il à bout d'un germe transitoirement défaillant. Mais les ressources personnelles de l'organisme complètent nécessairement l'agression commencée par l'antibiotique. Polynucléaires du sang et cellules du système réticulo-endothélial se partagent la phagocytose des germes ; les anticorps contribuent de diverses manières à cette destruction définitive ».

In vitro, deux méthodes peuvent être utilisées pour tester la sensibilité du germe : les méthodes de dilution en milieu liquide ou solide, les méthodes de diffusion en gélose ; les premières ne sont pas utilisées au laboratoire contrairement à l'antibiogramme par la méthode des disques, méthode courante permettant d'apprécier l'activité bactériostatique d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche isolée chez un malade.

Mais, dans un certain nombre de cas, l'organisme gravement atteint se défend mal et est incapable de triompher seul de l'infection. C'est alors qu'il faudra faire appel à des antibiotiques bactéricides pour détruire complètement les germes et obtenir un effet de stérilisation. FLEMING, au début de leur utilisation, les définissait comme des antiseptiques agissant lentement.

Cet effet bactéricide désirable in vivo peut être contrôlé in vitro par la numération des survivants.

Dans de nombreux cas, le laboratoire devra avertir le clinicien de la nécessité d'une association. Plusieurs techniques peuvent être employées, l'étude de l'association en milieu liquide, l'étude de l'association en diffusion en gélose, soit par la technique des répliques sur velours ou le transfert sur cellophane ; cette dernière présente l'avantage d'être facile à exécuter en pratique courante tout en étant très sensible.

De nombreuses raisons incitent à utiliser une association d'antibiotiques de préférence à un seul ([27]) : une diminution de la toxicité, une meilleure diffusion, la nécessité de protéger par un antibiotique d'accompagnement un organisme débilité, la prévention de la

résistance ou du moins son freinage, l'augmentation d'activité sur un germe défini, c'est-à-dire avoir en un temps donné avec des concentrations faibles plus de bactéries détruites qu'avec une concentration simple ou double des antibiotiques isolés, c'est-à-dire à créer un effet synergique.

Dans chaque cas, il faudra se livrer à cette expérimentation ([18]), car les facteurs conditionnant l'action des associations d'antibiotiques sont multiples, la valeur de celle-ci dépendant du complexe formé par l'antibiotique et ses effets, les bactéries et le milieu. Ainsi, pour chaque germe, il n'est pas possible de prévoir quelle sera la meilleure association d'antibiotiques ; seule l'étude microbiologique précisera la plus efficace.

CHAPITRE II

TECHNIQUE D'ÉTUDE DU POUVOIR BACTÉRICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

La thérapeutique par associations d'antibiotiques peut et doit s'appuyer aujourd'hui sur des résultats expérimentaux du type bactériostatique et bactéricide. Il est classiquement admis que la bactériostase joue un rôle dans la plus grande partie des affections aiguës traitées par les antibiotiques. Par contre, la bactéricidie tient une place importante dans les infections chroniques comportant des foyers où l'action des défenses de l'organisme est limitée. Pour étudier les phénomènes de bactéricidie le laboratoire clinique dispose d'un certain nombre de méthodes assez complexes, soit en milieu liquide, soit en gélose. Il y a dans ce domaine une supériorité très nette de méthodes de diffusion en gélose (réplique sur velours, transfert sur cellophane) qui permettent d'étudier le comportement bactérien vis-à-vis de l'association d'antibiotiques, selon des concentrations décroissantes continues.

La technique du transfert sur cellophane a particulièrement retenu notre attention et nous nous sommes attachés à la modifier de façon à rendre possible, par une méthode dérivée, l'étude des associations par deux entre tous les antibiotiques auxquels un germe est sensible. Ceci revenait à trouver une technique permettant l'étude de plusieurs associations en un seul transfert. Nous avons finalement choisi le dispositif suivant appelé « disposition en croix » [11].

Préparation des tambours de cellophane.

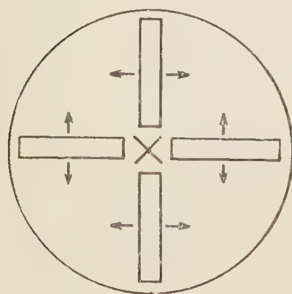
On emploie de la cellophane de 0,03 mm d'épaisseur (type 400 N) qui est découpée en carrés de 150 x 150 mm. Cette cellophane est humidifiée à chaud dans un bac et tendue fortement au moyen de deux bracelets de caoutchouc sur un anneau de verre pyrex de 105 mm de diamètre et 25 mm de hauteur, dont les tranches sont soigneusement rodées. Le tambour ainsi formé est placé dans une boîte de Pétri de 120 mm de diamètre, la cellophane reposant sur un disque de papier filtre légèrement imbibé d'eau. L'ensemble est enveloppé de papier sulfurisé et stérilisé à l'autoclave. Ce tambour peut être utilisé tant qu'il reste une certaine humidité dans la boîte.

Préparation des boîtes.

On utilise des bandes de papier buvard (200 g/m²) de 45 x 5 mm, imprégnées avec les solutions suivantes, puis séchées :

Pénicilline	1.000 UO/ml	Carbomycine	800 mcg/ml
Streptomycine	1.000 mcg/ml	Erythromycine	300 mcg/ml
Néomycine	2.200 mcg/ml	Spiramycine	1.500 mcg/ml
Chloramphénicol	1.000 mcg/ml	Oléandomycine	800 mcg/ml
Tétracycline	100 mcg/ml		

Quatre bandes sont posées selon deux axes perpendiculaires sur une gélose préalablement coulée dans une boîte de Pétri de 120 mm de diamètre. Au centre de celle-ci a été placée, dans le milieu encore liquide, une croix de laiton stérile dont les quatre ailettes ont 5 mm de longueur, 2 mm d'épaisseur, 10 mm de hauteur. Ce dispositif a pour but d'empêcher une diffusion anarchique au centre de la boîte des quatre antibiotiques les uns vers les autres et de permettre seulement leur diffusion dans la gélose, réalisant ainsi une association de deux antibiotiques pour chaque quart de la boîte. On laisse diffuser les antibiotiques vingt-quatre heures à 37°.



Ensemencement et pose du tambour.

On retire de la boîte les bandes de buvard ainsi que la croix de laiton et l'on pose le tambour sur la gélose. On ensemence par flottage l'intérieur du tambour de cellophane avec 1 cm³ d'une dilution d'une culture de vingt-quatre heures variant entre le 1/10 et le 1/100. On enlève alors soigneusement l'excès de liquide et l'on place la boîte à l'étuve à 37°, le couvercle étant remplacé par un disque de papier-filtre.

Culture et transfert.

Après six ou dix-huit heures, on enlève le tambour et on le transfère dans une boîte de Pétri de 120 mm de diamètre contenant 50 cm^3 d'un milieu gélosé convenant le mieux à la croissance du germe étudié. Au bout de vingt-quatre heures, on observe la croissance éventuelle des survivants à l'intérieur des quatre zones d'inhibition en équerre produites par les bandes d'antibiotiques. Le tambour est alors retiré et placé dans un agrandisseur photographique 9 x 12 cm, que nous avons modifié pour recevoir ces anneaux de verre. Ainsi, l'ensemble peut-il être très simplement photographié, à titre de document à fournir au clinicien.

RÉSULTATS

La lecture des images est analogue en tout point à celle des effets des associations par la technique classique du transfert sur cellophane. D'une façon générale, l'indifférence sera un effet inchangé : les deux bandes imprégnées d'antibiotiques différents ayant été placées à angle droit, nous obtenons une croissance bactérienne réalisant également un angle droit dans le cas où les deux antibiotiques agissent pour leur propre compte sans subir l'influence de l'autre. Si l'association des deux antibiotiques potentialise réciproquement leur efficacité, on observe alors un angle qui est arrondi, plus ouvert, en quelque sorte un angle obtus, qui schématise ce que l'on appelle la synergie. Par contre, lorsque la présence de l'un des antibiotiques entrave l'effet de l'autre, on obtient dans la région de l'angle une croissance bactérienne supérieure à ce qu'elle est en d'autres points. L'image obtenue est alors celle d'un angle aigu, représentant ce que l'on est convenu de nommer antagonisme.

Lors de l'étude des courbes d'effet bactériostatique des associations d'antibiotiques, PATTE et Coll. ont défini différents types de courbes objectivant des effets favorables : addition, potentialisation, synergie. Il ne semble pas qu'en matière d'action bactéricide il soit possible de séparer l'addition de la synergie avec la même rigueur que pour la bactériostase : l'ensemble des actions d'une association donnant un effet supérieur aux deux constituants est appelé synergie.

Il sera aisé de constater d'après les résultats photographiques ci-joints le caractère concret de ces notions. Sur la figure 1, nous voyons l'application du dispositif en croix à une souche de staphylocoque pathogène isolée chez le malade B... Les associations envisagées sont les suivantes : érythromycine (E) - carbomycine (Cm) ; E-oléandomycine (Ol) ; spiramycine (Sr) - Cm ; Sr - Ol. Ces quatre associations sont synergiques, mais l'effet du tandem E-Ol est nettement supérieur aux trois autres associations.

Bien entendu, les courbes doivent être interprétées en fonction du nombre des survivants à chacun des antibiotiques : une associa-

tion indifférente de deux antibiotiques qui ne laisserait aucun survivant reste préférable à une association synergique de deux antibiotiques permettant chacun le développement d'un nombre important de survivants. Cette notion de bactéricidie absolue est parfaitement visible sur le cliché. La disposition en croix des bandes d'antibiotiques réalise quatre angles droits, alors que la méthode initiale du transfert sur cellophane ne comporte que deux antibiotiques disposés à angle droit.

Il semble donc que cette nouvelle technique puisse permettre, dans la pratique, la réalisation de toutes les associations possibles entre les différents antibiotiques auxquels la souche est sensible et ainsi mettre à la disposition du clinicien des documents précieux dans l'orientation de l'antibiothérapie la plus adéquate.

CHAPITRE III

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX OBTENUS AVEC LES MACROLIDES VIS-A-VIS DES STAPHYLOCOQUES PATHOGÈNES

Nos expériences ont porté sur douze souches de staphylocoques pathogènes, tous isolés en clinique humaine et de différentes provenances (pus de furoncles, urines, selles, nez, gorges). Ces staphylocoques présentaient tous les caractères de pathogénicité, fermentant le mannitol sur milieu de Chapmann et donnant un test de coagulase positif.

Chaque germe fait l'objet d'un antibiogramme vis-à-vis des antibiotiques classiques suivants :

Pénicilline (P), Bacitracine (B), Streptomycine (S), Néomycine (N), Framycétine (F), Chloramphénicol (C), Polymyxine (Po), Auréomycine (A), Tétracycline (T), Terramycine (O), Erythromycine (E), Spiramycine (Sp), Carbomycine (Cm), Oléandomycine (Ol), Novobiocine (No).

Parmi tous les antibiotiques auxquels ces germes étaient sensibles, nous nous sommes particulièrement intéressés au groupe des Macrolides (E, Sp, Cm, Ol). En effet, les antibiotiques de cette famille, par leur facilité d'emploi, leur très faible toxicité, leur action antibiotique et leur possibilité d'association présentent un grand intérêt à la fois sur le plan bactériologique et thérapeutique.

De plus, lors de précédentes recherches, R. CLUZEL ([12-13]) avait constaté fortuitement un effet bactéricide favorable de l'association Erythromycine-Oléandomycine sur les staphylocoques pathogènes. Nous avons cherché à savoir s'il s'agissait là, d'une part, d'un fait susceptible d'être généralisé à toutes les souches de cette espèce, d'autre part d'un résultat commun à toutes les associations au sein du groupe Erythromycine - Spiramycine - Carbomycine - Oléandomycine. En effet, la résistance croisée dans ce groupe d'antibiotiques, bien que non absolue, est suffisamment établie pour qu'il soit logique d'admettre une analogie d'action étroite entre ces quatre antibiotiques. Ceci devrait permettre, semble-t-il, leur remplacement réciproque sans qu'il y ait bénéfice à utiliser telle combinaison de deux antibiotiques de ce groupe plutôt que telle autre. C'est, en effet, ce qui se passe pour le groupe des tétracyclines. Nous nous sommes donc attachés à la comparaison du pouvoir bactéricide des six associations d'antibiotiques possibles entre Erythromycine (E), Spiramycine (Sp), Carbomycine (Cm), Oléandomycine (Ol), sur douze souches de staphylocoques pathogènes sensibles à ces différents antibiotiques.

Nous avons donc réalisé systématiquement les associations au sein de ce groupe ([14]) :

E - Sp, E - Cm, E - Ol
Sp - Cm, Sp - Ol
Cm - Ol

par la méthode de la disposition en croix, dérivée du transfert sur cellophane. (Cf. Chapitre II).

Nous avons ainsi étudié le pouvoir bactéricide de 72 associations d'antibiotiques dont les résultats sont consignés dans les tableaux ci-joints.

TABLEAU I

Nom de la souche	Sensible à	Associations réalisées	Résultats
Ma...	P. B. S. N. F. Po. A. O. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr	Synergie
		E-Cm	Indifférence
		E-Ol	Synergie
		Sr-Cm	Synergie
		Sr-Ol	Synergie
		Cm-Ol	Indifférence
Pe...	B. N. F. C. Po. A. O. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr	Indifférence
		E-Cm	Antagonisme
		E-Ol	Synergie
		Sr-Cm	Synergie
		Sr-Ol	Antagonisme
		Cm-Ol	Indifférence
Ch...	N. F. C. A. O. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr	Indifférence
		E-Cm	Indifférence
		E-Ol	Synergie
		Sr-Cm	Indifférence
		Sr-Ol	Indifférence
		Cm-Ol	Indifférence

Nom de la souche	Sensible à	Associations réalisées	Résultats
Er...	P. N. F. C. A. T. O. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Indifférence Indifférence Synergie Indifférence Indifférence Indifférence
Gr...	B. N. F. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Indifférence Synergie Synergie Indifférence Antagonisme Indifférence
Fo...	B. N. F. C. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Synergie Synergie Synergie Indifférence Synergie Indifférence
Du...	B. N. F. C. *E. Sr. Cm. Ol.*	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Synergie Indifférence Synergie Synergie Synergie Synergie
Br...	B. N. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Synergie Synergie Synergie Synergie Synergie Synergie
De...	B. N. F. *E. Sr. Cm. Ol.*	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Indifférence Indifférence Synergie Synergie Synergie Synergie
Me...	B. N. F. A. O. *E. Sr. Cm. Ol.*	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Indifférence Indifférence Synergie Antagonisme Indifférence Indifférence
Gi...	B. N. F. C. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Synergie Synergie Synergie Synergie Synergie Indifférence
Ch...	B. N. F. A. O. *E. Sr. Cm. Ol.* No.	E-Sr E-Cm E-Ol Sr-Cm Sr-Ol Cm-Ol	Synergie Synergie Synergie Indifférence Indifférence Indifférence

Si nous groupons les effets de ces 72 associations en fonction de chacun des six types de combinaisons possibles (tableau II),

TABLEAU II

Associations	Antagonisme	Indifférence	Synergie
E-Sr	0	6	6
E-Cm	1	6	5
E-Ol	0	0	12
Sr-Cm	1	5	6
Sr-Ol	2	4	6
Cm-Ol	0	9	3
Résultats	4	30	38

nous remarquons que l'antagonisme est un phénomène rare (4 sur 72), que l'indifférence se rencontre trente fois sur soixante-douze et que la synergie est fréquente : 38 sur 72, notion classique que notre expérimentation vient confirmer. Cependant, et c'est là le point capital sur lequel nous voulons particulièrement insister, alors que la résistance croisée devrait exclure toute association préférentielle entre les antibiotiques de ce groupe, nous constatons que l'association E - Ol a un résultat synergique douze fois sur douze, c'est-à-dire dans 100 p. 100 des cas, alors que les meilleures des autres combinaisons possibles (E - Sp, Sp - Cm et Sp - Ol) ne sont favorables que dans la moitié des cas, soit 6 sur 12. Les résultats les moins bons sont donnés par E - Cm (5 sur 12) et Cm - Ol (3 sur 12).

Il semble donc que l'association E - Ol soit tout spécialement intéressante, quand à son action sur les staphylocoques pathogènes. Comme nous l'avons dit au début de ce travail, ce fait constaté expérimentalement avait déjà attiré notre attention. C'est pourquoi il importait, dans ce groupe comprenant des antibiotiques d'action très voisine, d'essayer d'apporter la preuve qu'il s'agissait d'un phénomène particulier à l'association E - Ol et non d'un simple effet d'addition (limite inférieure de la synergie) auquel on était en droit de s'attendre pour toutes les différentes combinaisons entre les antibiotiques de ce groupe qui, nous le savons, présentent un spectre antibactérien très voisin. De plus, nous tenons à souligner le pouvoir bactéricide en valeur absolue de l'association E - Ol, qui, bien que difficile à chiffrer mathématiquement par cette méthode, n'en est pas moins évident *(Fig. 1)*.

D'autres auteurs, utilisant une technique différente (en milieu liquide), viennent de rapporter récemment les résultats de leurs expériences qui ont porté sur 124 souches de staphylocoques pathogènes. Ils démontrent l'effet bactéricide in vitro des associations entre l'érythromycine et des antibiotiques comme la néomycine, la tétracycline, le chloramphénicol, tout en insistant sur le fait que cet effet est imprévisible.

Au terme de ce travail, nous voudrions rappeler que nos expériences ont été faites avec des souches de staphylocoques pathogènes sensibles aux quatre antibiotiques envisagés. D'autre part, il est établi que chaque souche bactérienne présente un comportement particulier vis-à-vis de l'éventail des antibiotiques. Ceci justifie donc les nombreux tests de bactériostase et de bactéricidie effectués journellement. L'ensemble de ces considérations souligne donc, si cela était néces-



Figure 1

saire, le grand intérêt qui s'attache à l'existence d'un effet synergique in vitro de l'association érythromycine - oléandomycine sur des staphylocoques pathogènes. Nous nous garderons toutefois d'extrapoler ces résultats à tous les staphylocoques pathogènes que l'on peut isoler de prélèvements pathologiques humains, en soulignant bien que cette association semble particulièrement efficace in vitro sur des souches de staphylocoques pathogènes sensibles aux antibiotiques du groupe étudié. Il reste évidemment à faire la preuve de l'existence d'un tel phénomène in vivo.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude expérimentale de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques du groupe des Macrolides sur les staphylocoques pathogènes, nous sommes amenés à insister sur quelques points qui nous paraissent importants pour l'orientation de l'antibiothérapie clinique.

1°) La nécessité d'avoir des antibiotiques bactéricides de peu de toxicité mais agissant rapidement sur les germes, les empêchant ainsi d'évoluer vers la résistance.

2°) L'intérêt que présente la technique de « disposition en croix » dérivée du transfert sur cellophane, qui permet en un seul transfert de juger l'activité bactéricide de quatre associations d'antibiotiques. En effet, très rares sont les méthodes permettant d'apprécier au laboratoire l'activité bactéricide d'une association d'antibiotiques. C'est pourquoi la modification de la technique du transfert sur cellophane nous paraît devoir être plus largement utilisée par les laboratoires de bactériologie clinique, en raison de sa plus grande rapidité d'exécution tout en conservant les qualités majeures du procédé initial.

3°) L'effet favorable des associations d'antibiotiques au sein du groupe des Macrolides a été retrouvé dans notre expérimentation. En outre, il semble capital d'attirer l'attention sur un résultat assez exceptionnel, l'association Erythromycine - Oléandomycine qui s'est avérée synergique douze fois sur douze, vis-à-vis de souches de staphylocoques pathogènes.

4°) La sélection de souches résistantes conduit rapidement à une flore de remplacement et tout particulièrement à l'apparition de sta-

phylocoques polyrésistants. Il faut laisser à l'étude microbiologique le soin de préciser le choix de l'association la plus favorable, afin d'éviter un traitement qui pourrait non seulement être inactif, mais même nuisible. Il est nécessaire de préciser les indications de l'antibiothérapie avec prudence et discernement, réservant les antibiotiques à des cas pleinement justifiés cliniquement.

Le 4 Juin 1965,
Le Président de Thèse,
R. VAURS.

Vu,
Le 5 Juin 1965,
Pour le Doyen,
L'Assesseur,
M. COULET.

Clermont-Ferrand, le 8 Juin 1965,
Vu et permis d'imprimer n° 35/65,
Le Recteur,
E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. — BARBER M., *Journ. Clin. path.*, 1961, 14, 385.
2. — BASTIN R., « Les acquisitions médicales récentes », *Flammarion*, 1960.
3. — BROCARD H., « Maladies infectieuses », *Flammarion*.
4. — CHABBERT Y., *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, 97, 1, 41-52.
5. — CHABBERT Y., *Brux. Méd.*, 1959, 39, 1627-1640.
6. — CHABBERT Y., *Presse Méd.*, 1961, 69, 24, 1079-1081.
7. — CHABBERT Y., « L'Antibiogramme », *Edition de la Tourelle*, Paris, 1963.
8. — CHABBERT Y., ACAR J.-F., *Ann. Inst. Pasteur*, 1964, 107, 777-790.
9. — CHABBERT Y., ACAR J.-F., *III^e Symposium*, Bristol, 1963, 21.
10. — CHRISTOL D., *Gaz. Méd. Fr.*, 1965, 72, 2037-2039.
11. — CLUZEL R., VAURS R., CLUZEL-NIGAY M., VERNER M., *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, 98, 928-932.
12. — CLUZEL R., *Thèse Médecine*, Clermont-Ferrand, 1958.
13. — CLUZEL R., GRAS H., VAURS R., CLUZEL-NIGAY M., *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 1, 46-48.
14. — CLUZEL R., VERNER M., VAURS R., CLUZEL-NIGAY M., *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, 99, 875-882.
15. — ENGLISH A.-R., Mc BRIDE T.-J., HUANG H.-T., *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1960, 104, 4.
16. — ERICSSON H., *Scand. Journ. Clin. Lab. Invest.*, 1960, 12, Suppl. 50.
17. — ESSELIER A.-F., KEITH J., *Méd. Hyg., Genève*, 1956, 14. 349, 5200.
18. — FINLAND M., *New Engl. J. Med.*, 1956, 255, 1057.
19. — GARROD L.-P., WATERWORTH D., *J. Clin. Path.*, 1962, 15, 328.
20. — GAUVREAU et Coll., *Laval méd.*, 1954, 19, 372.
21. — GUILLEMAN, *Rev. Prat.*, 1955, 4, 3045.
22. — HEWITT W.-L., WOOD J.-P., *New Engl. J. Med.*, 1953, 249-261
23. — HUGUIER J, *Thèse*, Paris, 1939.
24. — KOURILSKY R., MERCIER P., *Rev. Immunol.*, 1940, 6, 17-30.
25. — LUTZ A., GROOTTEN O., HOFFERER M.-J., *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, 92, 6, 778-789.
26. — MARTIN R., SUREAU B., « Comment traiter par les antibiotiques », *Flammarion*, Paris, 1953.
27. — SEDALLIAN P., BERTOYE A., CARRAZ M., *XXX^e Congrès Méd.*, Alger, 1955.
28. — TERRASSE J., *Thèse*, Paris, 1937.
29. — WELSCH M., *Rev. Méd., Liége*, 1951, 6, 547.

TABLE DES MATIERES

Introduction 7

Chapitre Premier :

Staphylocoques pathogènes et antibiothérapie 9

Chapitre II :

Technique d'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques 19

Chapitre III :

Résultats expérimentaux obtenus avec les Macrolides vis-à-vis des staphylocoques pathogènes 23

Conclusions 29

Bibliographie 31

Imprimerie REIX, 54, boulevard Berthelot, Clermont-Fd — Dépôt légal N° 136, 2e semestre 1965